

WUJIAOCHANG
五角场

社区晨报
SHANGHAI COMMUNITY NEWS



扫描二维码
关注“上海社区发布”



扫描二维码
关注“五角场周到”

自 / 家 / 门 / 口 / 这 / 点 / 事

社区晨报 出版

中国智慧或终结“死亡之舞”

复旦青年学者八年破解“亨廷顿密码”

□社区晨报记者 孙煜

一夜之间,鲁伯坝、丁滢、费义艳三个人的名字在复旦校园里火了,并迅速蔓延到了整个上海乃至中国的科学界!

2019年10月31日凌晨,他们三人的研究成果《HTT-LC3 连接化合物对变异 HTT 蛋白的等位基因选择性降低》以长文形式发表于《自然》(Nature)主刊。12月13日,三人的论文又被《自然》杂志新闻评论部评选为2019年度十大杰出论文。

原本有些默默无闻的三位青年学者,忽然间成了校园里的“大红人”。

为什么那么引人注目?首先是他们探索的这个疾病有些特别——亨廷顿病。因为症状中包括舞蹈样不自主动作等,所以这种病症又被称为“亨廷顿舞蹈症”。又由于传统针对亨廷顿病治疗的传统方法价格高昂、过程痛苦且无法完全治愈,甚至有人把它叫做“死亡之舞”!

更重要的是,他们探索的方法

也有些特别——三位青年学者分别来自两个“八杆子打不到一起”的学科:生命科学和信息科学,但是却奇妙地结合在了一起,开出了一朵“美丽的科学之花”。

用最通俗的语言来说,就是来自生命科学学院的鲁伯坝与丁滢课题组在八年前提出将亨廷顿病作为主要课题,并将小分子化合物作为突破口,但在实践过程中发现需要逐一配对数千种化合物进行检验,这几乎就是大海捞针!而原本极其费时费力费钱的工作,通过来自信息科学与工程学院光科学与工程系费义艳课题组的高通量筛选平台技术,居然一块手指大小的芯片就搞定了!

直到今天,三位青年学者说起最初的相聚也有些感慨,因为让他们走到一起的,居然是孩子。

“我家孩子和生科院的一位老师的孩子是复旦幼儿园同班同学,我们两家也因此经常有机会聚聚,有一次闲聊的时候,听说了鲁教授他们的这个课题遇到了一些困难,忽然觉得也许我的技术能够帮助到他们。”费义艳笑着说。



科研团队合影

费义艳的加入,果然为突破瓶颈期带来新曙光。她掌握的高通量药物筛选平台技术,可以快速、灵敏地从数千种小分子化合物中找住符合标准的那一种。

方法找到了,他们便开始着手寻找适合的小分子化合物。将4000余个分子点在手指大小的芯片上,通过多次筛选,最终找出了两种合适的小分子胶水。

但课题的进行远远不像文字描述的那么轻松,期间课题也多次走到了瓶颈。

“我们有好几次都觉得已经进行不下去了。”丁滢在课题中主要承担后期的验证,整整两年,他和

学生们在实验室里对果蝇与小白鼠做了无数次实验,才终于有了今天的突破性成果——实验证明:他们鉴定出的几种小分子化合物,能有效降低突变亨廷顿蛋白水平。

今年除夕,鲁伯坝将三人的研究成果最终整理成论文向《自然》投稿,很快就得到了权威专家学者的肯定。神经退行性疾病领域著名科学家 Huda Zoghbi (美国科学院院士、科学突破奖获得者)还为该研究撰写了专文评论,正面评价推荐了此项研究。

更令人欣喜的是,课题团队已经意识到,他们所发现的这些小分子化合物的用武之地,也许远不止

亨廷顿病这一种疾病。“这些化合物不仅可能对亨廷顿病的治疗有效,也可能运用于其它 polyQ 疾病;自噬小体绑定化合物 (ATTEC) 这一药物研发新概念,也有望应用于其它无法靶向的致病蛋白,甚至非蛋白的致病物质。”谈及成果未来应用前景,鲁伯坝充满期待。

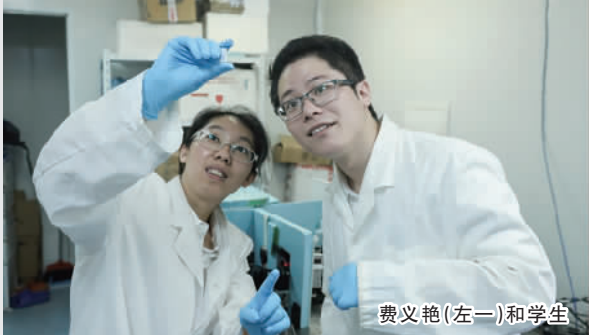
丁滢对未来的畅想更有人文关怀,“我记得有一期《梦想改造家》节目说的是小脑共济失调的父亲患病,母亲辛勤照料十多年,没想到之后十九岁的孩子也接着患病,如果我们的这些结果能最终优化成药物,对于这类家庭来说是个巨大的帮助”。



鲁伯坝(右一)和学生



丁滢(右一)和学生



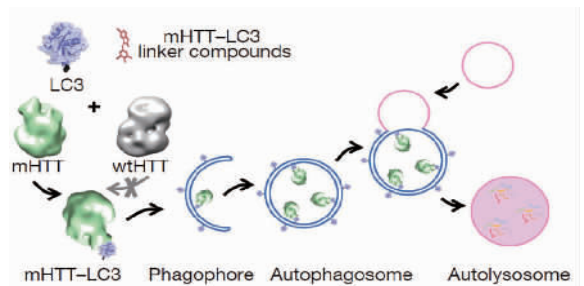
费义艳(左一)和学生

名词解释

亨廷顿舞蹈症

亨廷顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)是一种罕见的常染色体显性遗传病。患者一般在中年发病,出现运动、认知和精神方面的症状。亨廷顿舞蹈症临床症状复杂多变,患者病情呈进行性恶化,通常在发病 15~20 年后死亡。起病隐匿,进展缓慢,以舞蹈样动作伴进行性认知、精神功能障碍终至痴呆为该病的主要特征。病因是亨廷顿基因上多核苷酸重复序列的错误表达,从而影响不同的分子通路,最终导致神经功能失调和退化。

2018年5月11日,国家卫生健康委员会等5部门联合制定了《第一批罕见病目录》,亨廷顿氏舞蹈症被收录其中。



以致病蛋白 mHTT 为例,该细胞自噬过程简单示意图



发光的小分子胶水连接了致病蛋白 mHTT(蓝色)和自噬小体蛋白(紫色),将其带入自噬小体进一步降解